

Änderung der Adrenalinempfindlichkeit bei Erkrankung an Hepatitis und ihre Beeinflußbarkeit durch Prednison

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
INGRIT BAUER
aus Freiburg

1963

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br.
Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer

ÄNDERUNG DER ADRENALINEMPFINDLICHKEIT BEI ERKRANKUNG
AN HEPATITIS UND IHRE BEEINFLUSSBARKEIT DURCH PREDNISON.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

H o h e n M e d i z i n i s c h e n F a k u l t ä t
der

Albert - Ludwigs - Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von

I n g r i t B a u e r

aus Freiburg

1963



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Freiburg im Breisgau

Dekan: Professor Dr. med. Wimhöfer

Referent: Doz. Dr. med. G. Hoffmann

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	4
Experimentelle Untersuchungen	
I. Methodik	10
II. Ergebnisse	
1. Ergebnisse der Adrenalinbelastung bei den Kontrollpersonen	14
2. Einwirkung von Prednison auf die Adrenalinbelastung	18
3. Adrenalinbelastung bei Hepatitis	24
4. Einwirkung von Prednison auf die Adrenalinbelastung bei Hepatitis	28
Diskussion	32
Zusammenfassung	40 a
Literaturverzeichnis	41
Anhang	45

EINLEITUNG

Die in den letzten Jahren immer mehr in den Vordergrund tretende Therapie mit Corticosteroiden hat durch die Entdeckung von Prednison, einer nicht körpereigenen Substanz, eine wesentliche Bereicherung erfahren. Bereits durch Cortison und Hydrocortison wurden den Nebennierenrindenhormonen völlig neue Anwendungsgebiete erschlossen. Infolge ihrer oft dramatischen Wirkung speziell bei nicht endokrinen Krankheiten haben die Corticosteroide die Grenze der Substitutionstherapie überschritten und dienen auf Grund ihrer vielseitigen pharmakodynamischen Effekte heute vor allem zur Pharmakotherapie.

Bei langdauernder Anwendung rufen Cortison und auch Hydrocortison eine Natriumretention und eine Kaliumverarmung hervor, die sich nachteilig auf das Kreislaufgeschehen auswirken. Diese Nebenwirkungen auf den Elektrolytstoffwechsel sollen bei Prednison wesentlich geringer, bzw. gar nicht vorhanden sein. WILDHIRT (67) berichtete, dass bei seinen Behandlungen mit Prednison keine Störungen des Mineralhaushaltes auftraten. LICHTLEN (38) untersuchte die Wirkung von Cortisol, Cortison und Prednison an nebennierenlosen Hunden unter NaCl- und Wasserbelastung. Dabei führte die Belastung mit NaCl unter Cortisol und Cortison zu einer leichten Retention, die mit einer verminderten Na-Konzentration im Urin einherging. Unter Prednison wurde dagegen die belastete NaCl-Menge vollständig ausgeschieden und die Na-Konzentration im Urin blieb normal. Bei der Wasserbelastung führte Cortisol und Cortison zu einer leicht verzögerten, Prednison zu einer leicht beschleunigten Ausscheidung. Darüber hinaus ist es sogar möglich, wie GJORUP THAYSEN (22) durch metabolische Balanceuntersuchungen zeigen konnten, dass Prednison Na-ausscheidend und

K-retinierend wirkt. Nur vereinzelt sind Blutdrucksteigerungen unter Prednison beschrieben worden (4, 23, 55, 58). In seltenen Fällen auch Ödembildungen (23, 67). Unter bestimmten Bedingungen wirkt Prednison aber diuretisch. DROBNIC und Mitarb. (11) beschrieben eine deutliche diuretische Wirkung an Kranken mit kardialen Ödemen. Auch RAHM (51) veröffentlichte eine Arbeit über die Diuresesteigerung bei kardialen Ödemen. Über den Wirkungsmechanismus herrscht noch keine völlige Klarheit. Wahrscheinlich wird unter Prednison die Glomerulusfiltration gesteigert und die tubuläre Rückresorption gehemmt. FROSHAM und THORN (16) nehmen einen Antagonismus des Prednisons gegenüber dem Adiuretin an.

Über die Beeinflussung von Herz und Kreislauf durch Nebennierenrindenhormone sind in den letzten Jahren zahlreiche Arbeiten veröffentlicht worden. SARRE (56) und auch RAAB (49) hatten ausführliche klinische Untersuchungen für das DOCA durchgeführt. Sie fanden bei Gabe von Mineralocorticoiden das Auftreten eines Widerstandhochdruckes, der bei gleichzeitiger Gabe von Kochsalz noch verstärkt wurde, eine Minutenvolumenverkleinerung, Auftreten von Tachycardien, im EKG Abflachungen der T-Wellen und eine Erhöhung der Adrenalinempfindlichkeit. HOFFMANN und EMMRICH (29) fanden dagegen unter Cortison und Prednison eine Verbesserung der Herzarbeit, die sich in einer Verlängerung der Austreibungszeit, Verkürzung der Anspannungszeit, Erhöhung des Schlagvolumens und einer Herabsetzung der Herzfrequenz dokumentiert. Auch die Adrenalinempfindlichkeit ist unter Cortison nach WEISSBECKER und SCHMIDT (66) nicht gesteigert. Im Gegensatz zu den Wirkungen bei Langzeitbehandlung zeigt sich bei Untersuchungen, die sofort nach Verabreichung eines NNRH-Präparates durchgeführt werden, ein etwas anderes Bild. v. KÜGELGEN, RICK und KOCH (37) untersuchten die Wirkung bestimmter i.v. injizierbarer Prednisolonpräparate auf den Kreislauf. Dabei kam es zu einem Anstieg des elastischen und peripheren Widerstandes und des Blutdruckes und zu einem Abfall des Minutenvolumens,

der bei gleichbleibender Herzfrequenz auf einen Abfall des Schlagvolumens zurückzuführen war. Wie SEIDEL (60) nachwies, ist die Hautdurchblutung bei Rheumatikern unter Prednison und Dexamethason signifikant gesteigert, während sie unter Cortison und ACTH unverändert bleibt. Auch GUGLIANO und STOPPANI (24) fanden bei i.v. und i.a. Prednisolonapplikation einen starken gefässdilatierenden Effekt. FIEGEL (17) kam bei seinen Beobachtungen an koronarinsuffizienten Herzen nach i.v. verabreichtem Decortin zu ähnlichen Ergebnissen. FLEISCHHAKER (18) diskutiert, dass die Glucocorticoide einen den Herzglykosiden verwandte Beeinflussung von Stoffwechsel und Dynamik des Herzens bewirken können, indem der Glykogenaufbau aus Milchsäure gefördert wird, und der auf Spargang laufende Myocardstoffwechsel auf oxydative Prozesse zurückgeführt wird. Es zeigt sich hierbei, wie vielfältig die Einflüsse der Nebennierenrindenhormone auf das Herz- und Kreislaufsystem sind, wobei bei den Glucocorticoiden eine Verbesserung der Herzarbeit und der peripheren Durchblutung bei den Mineralocorticoiden dagegen eher das Auftreten eines Widerstandshochdruckes im Vordergrund zu stehen scheint.

Wie schon kurz erwähnt, werden die Nebennierenrindenhormone auf vielen Gebieten der Medizin verwendet. Die ersten Anregungen, die Nebennierenrindenhormone in die Therapie der Lebererkrankungen einzuführen, kamen 1938 von EPPINGER (13). Er arbeitete mit DOC. In den Jahren 1951 und 1952 beschrieben mehrere amerikanische Autoren (COLBERT und Mitarb. (9), FONSECA (19), SBOROV (58), RIFKIN und Mitarb. (54), DUCCHI und KATZ (12)) gute Erfolge mit Cortison bzw. ACTH, die sie an Hand von Einzelbeobachtungen gemacht hatten. In Deutschland führten HEILMEYER und Mitarb. (27) das Cortison in grossem Rahmen in seiner Klinik in die Behandlung von Lebererkrankungen, insbesondere der Virushepatitis ein. Er konnte beweisen, dass die Krankheitsdauer der Virushepatitis unter Cortison signifikant verkürzt war. Seit der Ent-

deckung des Prednisons nahm dieses auch den Platz des Cortisons in der Lebertherapie ein. Die Wirkung des Prednisons bezüglich des Krankheitsverlaufes der Hepatitis übertrifft in vielen Fällen die des Cortisons (SIEDE und KLAMP ((1), LINDNER (40)). Im Gegensatz zu Cortison wirkt Prednison auch der bei der Hepatitis bestehenden Neigung zur Wasserretention entgegen (2).

In diesem Zusammenhang müssen wir nun noch auf die Beziehungen zwischen der Leber und dem Herz-Kreislaufsystem eingehen. Auf die grosse Rolle, die die Leber im Kreislauf spielt, weisen seit langem eine ganze Reihe klinischer und experimenteller Untersuchungen hin. ASHER (1) hatte bereits in den Zwanziger Jahren den Begriff eines Herzhormons geprägt, das der Steranreihe zugehörig sein und in der Leber gebildet werden sollte. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten O. PINOTTI, RONCATO und BASSINI 1930 (48). In seiner Schrift "Über die physiologischen Beziehungen zwischen der Leber und dem Energiestoffwechsel des Herzens" schrieb H. REIN (53): "...dass bei einer temporären Ausschaltung der Leber aus dem Blutkreislauf das Herz wegen Sauerstoffmangel insuffizient wird." Auch in den letzten Jahren haben sich wieder Forscher diesem Problem der hepato-kardialen Korrelation gewidmet. So HORSTERS (32), dessen klinische Untersuchungen über den möglichen Zusammenhang von Herz-Kreislaufschäden und Lebererkrankungen sich mit den REIN'schen Ergebnissen decken. Es ist daher auch zu erwarten, dass sich eine Störung der Leberfunktion auf das Verhalten von Herz- und Kreislauf auswirken muss. Das Auftreten einer Bradykardie bei der Hepatitis hatte schon EPPINGER beobachtet (14), wobei dies hauptsächlich für die akute Verlaufsform gilt, da bei der chronischen Hepatitis eine normale Herzfrequenz gefunden wurde (CHRISTIANSEN und WARBURG (8)). Auch andere Kreislaufgrössen, wie Venendruck und zirkulierende Blutmenge (untersucht mit der Kongorotmethode) werden verändert (HORSTERS (33), KIPPING und FICHTEL (36)), das Schlagvolumen

und der periphere Strömungswiderstand nehmen ab (SUCKOW und BÖDECKER (63)), die diastolische Füllungszeit ist deutlich verkürzt (SUCKOW und BÖDECKER (63)). Der systolische Blutdruck wurde oft erniedrigt gefunden (MUTH (46), KIPPING und FICHTEL (36)), im Schellongschen Versuch und im Steh-EKG zeigten sich orthostatistische Regulationsstörungen (SUCKOW und BÖDECKER (63)). Häufig wurden EKG-Veränderungen beschrieben. SAUGHVI (57) untersuchte 140 Patienten mit Hepatitis hinsichtlich des Auftretens und der Art von EKG-Abweichungen. Dabei fand er bei 61 Patienten Abweichungen von der Norm. Die Art der Befunde liess auf Myocardischämien, diffuse Myocardschäden, Läsionen des Hiss'schen Bündels und lokale Elektrolytstörungen im Herzmuskel schliessen. SAUGHVI wies auch darauf hin, dass es sich bei allen Patienten nur um vorübergehende Schäden handelte. Auch BUTTENBERG (7) beschrieb Veränderungen der Herztätigkeit bei Hepatitis epidemica, wobei er aber der Ansicht war, dass es sich nach Art der klinischen Erscheinungen nicht um eine stoffwechselbedingte Myocardose, sondern um eine akute Myocarditis handelte. Weiterhin wurden ST-Senkungen, negatives oder isoelektrisches T, atrioventrikuläre und intraventrikuläre Leitungsstörungen und Niedervoltagen von CHRISTIANSEN und WARBURG (8), HORSTERS (33), KIPPING und FICHTEL (36) und SUCKOW und BÖDECKER (63) gefunden. Als Ursache für diese Veränderungen wurden die Gallensäuren verantwortlich gemacht, da man unter Decholin und nach Choledochusligaturen entsprechende EKG-Veränderungen gefunden hatte (MEIER (43)). HOFFMANN (30) dagegen fand unter Gallensäuren eine eindeutige Verbesserung des Koronardurchflusses an isolierten Warmblüterherzen. Nach ERDMANN und ROHR (15) sollen die Gallensäuren einen zentralen Vagotonus hervorrufen, der eine Bradycardie verursacht. Doch lassen sich nicht alle pathologischen Veränderungen durch die Gallensäuren erklären und viele Ansichten sind lediglich Arbeitshypothesen.

Im Rahmen dieser Arbeit stellten wir uns nun die Fragen:

1. Wie wirken Sympathicomimetica (Adrenalin) bei der Hepatitis?
2. In welcher Weise wird die Adrenalinempfindlichkeit bei Hepatitispatienten durch die Medikation von Prednison verändert?

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

I. METHODIK

Methodik der Adrenalinbelastung.

Es handelte sich um eine Versuchsreihe, die entsprechend der von RAAB und Mitarb. (50) angegebenen Methode durchgeführt wurde. Die Untersuchung erfolgte durch Anlegen einer intravenösen Dauertropfinfusion von physiologischer NaCl-Lösung mit Adrenalinzusatz. Durch Beobachtung der dabei auftretenden Blutdruck- und Pulsveränderungen gab sie einen Einblick in das Kreislaufverhalten.

Die Infusion wurde wie folgt angelegt:

In die Cubitalvene des Patienten kam eine Spritzenkanüle Nr. 1 oder Nr. 2 zu liegen. Diese Kanüle wurde zunächst mit einer Flasche verbunden, die sterile Kochsalzlösung enthielt. Es wurden solange ca. 25 gtt/min. infundiert, bis ein stabiler Blutdruckwert erreicht war. In der Regel dauerte dies 10 min. Danach wurde die Kanüle mit einer zweiten Kochsalzflasche verbunden, der vorher 2 ccm Suprareninum hydrochloricum 1 : 1000 zugesetzt worden waren. Die Tropfzahl wurde nun so reguliert, dass 0,1 gamma Adrenalin/kg Körpergewicht/min. einliefen. Nach einer Infusionszeit von 10 min. wurde auf 0,2 gamma pro kg/min. erhöht und ebenfalls 10 min. infundiert. Anschliessend wurde wieder auf reine Kochsalzlösung umgeschaltet. Nach weiteren 10 min. wurde nochmals mit 0,2 gamma Adrenalin/kg/min. wiederum 10 min. belastet. Danach wurde solange reine Kochsalzlösung infundiert, bis der Ausgangswert des Blutdrucks wieder erreicht war. Blutdruck und Puls wurden während der Infusionsdauer in regelmässigen Abständen von einer Minute kontrolliert. Die subjektiven Empfindungen des Patienten, wie Herzklopfen, Schwindel usw., so wie auftretende Extrasystolen wurden sorgfältig registriert.

Es wurden an insgesamt 32 Personen Adrenalinbelastungen nach der oben angegebenen Methode durchgeführt. Wir unterteilten diese in 4 Gruppen und belasteten jeweils unter verschiedenen Bedingungen.

Gruppe I: Es handelte sich hier um 16 kreislaufgesunde Kontrollpersonen, 5 Studenten und Studentinnen, die sich freiwillig für unsere Versuche zur Verfügung stellten und 11 Rekonvaleszenten. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe betrug 27 Jahre. Der Ruheblutdruckwert lag im Durchschnitt mit 115/65 im Bereich der Norm. Wir führten bei dieser Gruppe eine einmalige Adrenalinbelastung durch.

Gruppe II: Bei 8 Personen der oben beschriebenen Gruppe begannen wir nach dem Kontrollversuch mit einer Prednisonmedikation und testeten ein zweites Mal am 5. Tag nach einer Applikation von durchschnittlich 50 mg Prednison pro Tag. Im Vergleich mit dem jeweils vorausgegangen Kontrollversuch betrachteten wir diese 8 Fälle als eine zweite Gruppe. Das Durchschnittsalter betrug hier 31 Jahre, der Blutdruck lag mit 120/70 ebenfalls im Bereich der Norm.

Gruppe III: Bei dieser Gruppe handelte es sich um 8 Fälle von Hepatitis, die in den ersten Tagen ihres Krankenhausaufenthaltes einmal belastet wurden. Die klinischen Untersuchungen ergaben hier ebenfalls keine krankhaften Herzbefunde. Das Durchschnittsalter betrug 38 Jahre, der Blutdruck lag mit 110/65 im unteren Bereich der Norm. Die Laboruntersuchungen ergaben am Tag des Testes im Durchschnitt folgende Werte:

Serum-Bilirubin	7,36 mg%
Serum-Eisen	199 gamma%
SGOT	532 E
SGPT	623 E

Gruppe IV: Diese Gruppe umfasste ebenfalls 8 Fälle von Hepatitis. Wir machten jeweils einen Kontrollversuch und testeten ein zweites Mal am 5. bzw. am 6. Tag nach Be-

ginn einer Prednisontherapie. Da wegen der Schwerheit der Krankheitsbilder die Prednisontherapie meist sofort nach der Krankenhauseinlieferung begonnen wurde, war es nur in einem Fall möglich, den Kontrollversuch vor Beginn der Behandlung vorzunehmen. In den übrigen 7 Fällen führten wir ihn 14 Tage nach Absetzen des Prednisons durch. Es handelte sich auch hier um kreislaufgesunde Patienten. Das Durchschnittsalter betrug 39 Jahre, der Blutdruck lag mit 110/60 ebenfalls im unteren Bereich der Norm. Am Tag des Testes unter Prednison fanden wir an Laborwerten:

Serum-Bilirubin	13,78 mg%
Serum-Eisen	215 gamma%
SGOT	783 E
SGPT	651 E

Am Tag des Kontrolltestes fielen die Untersuchungen folgendermassen aus:

Serum-Bilirubin	1,79 mg%
Serum-Eisen	138 gamma%
SGOT	55 E
SGPT	60 E

Bei diesen Durchschnittswerten wurden die Laborwerte der Patientin, die vor Beginn der Prednisontherapie getestet wurde, nicht mit gerechnet.

Die Adrenalinbelastungen wurden im allgemeinen gut vertragen. Nur in 3 Fällen verzichteten wir wegen leichter stenocardischer Beschwerden auf eine 2. Belastung mit 0,2 gamma Adrenalin.

Bei unseren Untersuchungen werteten wir die prozentualen Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks, des arteriellen Mitteldrucks und der Amplitudengrösse aus. Da im Verlauf der einzelnen Belastungsstufen gewisse Schwankungen der Werte auftraten, berechneten wir hierbei immer den Mittelwert der registrierten 10 Einzelwerte. Gleichzeitig bestimmten wir den Zeitpunkt und die Höhe des maximalen systolischen Blutdruckanstieges, der jeweils während der 3 Belastungsstufen erreicht wurde,

um im Vergleich mit der entsprechenden durchschnittlichen systolischen Drucksteigerung einen gewissen Aufschluss über den Verlauf und die Dauer der systolischen Drucksteigerung zu erhalten. D. h. wir wollten zeigen, ob es sich um eine während der 10 Minuten gleichmässig anhaltende Drucksteigerung handelte, oder ob es nur ein kurz dauernder Blutdruckanstieg war. Ausserdem werteten wir die Veränderungen der Herzfrequenz aus. Es handelt sich hier um Durchschnittswerte der absoluten Veränderungen. Die Signifikanzberechnung der Ergebnisse erfolgte nach der Formel von FISCHER und STUDENT.

Die Werte für P bei Signifikanz sind im Anhang aufgeführt. Im Text ist jeweils die laufende Nr. bei P vermerkt.

Als Prednison verwendeten wir das Präparat "Decortin" von der Firma Merck.

II. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse der Adrenalinbelastung bei den Kontrollpersonen (Gruppe I).

An Hand unserer Abbildungen möchten wir zunächst ein Einzelbeispiel besprechen. Abbildung I zeigt ein Beispiel einer Adrenalinbelastung bei Kreislaufgesunden. Bei Betrachtung dieser Abbildung zeigt sich, dass es unter 0,1 gamma Adrenalin zu einem Anstieg des systolischen Blutdruckes kam, der relativ gleichmässig verlief. Erhöhten wir die Adrenalinmenge auf 0,2 gamma, so fanden wir auch einen stärkeren systolischen Anstieg, der ebenfalls in seinem Verlauf nur geringe Schwankungen aufwies. Unter NaCl erreichte der systolische Druck wieder seinen Ausgangswert. Bei der erneuten Belastung mit 0,2 gamma Adrenalin stieg er entsprechend wie bei der 1. Belastung mit 0,2 gamma an. Der diastolische Druck sank unter den ersten beiden Belastungsstufen ab, erreichte unter NaCl seinen Ausgangswert und stieg unter der 2. Belastung mit 0,2 gamma leicht an. Daraus ergibt sich, dass es bei dem stärkeren systolischen Anstieg zu einem Ansteigen des arteriellen Mitteldrucks kam, besonders bei der 2. Belastung mit 0,2 gamma, da auch hier der diastolische Druck anstieg. Ausserdem geht aus der Abbildung hervor, dass es unter der Adrenalinbelastung zu einer Vergrösserung der Amplitude kam, die am deutlichsten bei der 1. Belastung mit 0,2 gamma war.

Die Herzfrequenz stieg unter der Adrenalinbelastung ebenfalls an. Ihr Verlauf war sehr schwankend, wobei in diesem Fall eine sehr starke respiratorische Arrhythmie zu berücksichtigen ist. Auffallend war, dass die Frequenz, die in der NaCl-Ruhepause ihren Ausgangswert wieder erreicht hatte, unter der 2. Belastung mit 0,2 gamma zunächst absank und erst im weiteren Verlauf langsam wieder Werte erreichte, die denen der 1. Bela-

stung mit 0,2 gamma entsprachen.

Vergleichen wir nun die oben beschriebenen Veränderungen mit dem Verhalten des Gesamtkollektivs, so finden wir hier weitgehende Übereinstimmungen (s. Tabellen I - IV). Der Blutdruck zeigte unter der Adrenalinbelastung bei unseren Kontrollpersonen folgende Veränderungen. Wir fanden bei einer Belastung mit 0,1 gamma eine Steigerung des systolischen Druckes (s. Tabelle I) von 7,3% ($P < 0,001$ (Nr. 1)), bei der zweimaligen Belastung mit 0,2 gamma eine Steigerung von 15,5% ($P < 0,001$ (Nr. 2)) bzw. 16,3% ($P < 0,001$ (Nr. 3)). Alle drei Werte waren also sehr deutlich signifikant. Der diastolische Druck (s. Tabelle I) sank unter 0,1 gamma um 7,5% ($P < 0,01$ (Nr. 4)) und bei der 1. Belastung mit 0,2 gamma um 10% ($P < 0,01$ (Nr. 5)) deutlich signifikant ab. Bei der 2. Belastung mit 0,2 gamma blieb er unverändert.

Der arterielle Mitteldruck (s. Tabelle II) war bei der Belastung mit 0,1 gamma mit einer Steigerung von 2% praktisch unverändert. Dagegen fanden wir bei der 1. Belastung mit 0,2 gamma einen signifikanten Anstieg von 6,1% ($P < 0,01$ (Nr. 6)) und bei der 2. Belastung mit 0,2 gamma einen noch stärkeren Anstieg von 9,8% ($P < 0,001$ (Nr. 7)), der ebenfalls sehr deutlich signifikant wurde.

Die Amplituden (s. Tabelle III) wurden unter der Adrenalinbelastung deutlich grösser. Ihre Steigerung betrug bei der Belastung mit 0,1 gamma 31,7% ($P < 0,001$ (Nr. 8)), bei der 1. Belastung 0,2 gamma 55,3% ($P < 0,001$ (Nr. 9)), und bei der 2. Belastung 0,2 gamma noch 45,3% ($P < 0,001$ (Nr. 10)). Diese Werte wurden also ebenfalls sehr deutlich signifikant.

Als nächstes stellten wir den maximalen systolischen Blutdruckanstieg (s. Tabelle IV) fest. Dabei fanden wir bei unseren Kontrollpersonen unter 0,1 gamma Adrenalin eine maximale Steigerung von 11,7% ($P < 0,001$ (Nr. 11)) in der 3. Minute, die sehr deutlich signifikant wurde.

Bei den Belastungen mit 0,2 gamma betrugen die Maximalwerte 18,8% ($P < 0,001$ (Nr. 12)) in der 5. Minute bzw. 21,7% ($P < 0,001$ (Nr. 13)) in der 4. Minute. Für diese Werte liess sich also ebenfalls eine sehr deutliche Signifikanz beweisen. Zeitlich gesehen lagen diese Werte kaum auseinander. Auch einen deutlichen Unterschied gegenüber dem betreffenden Durchschnittswert konnten wir nicht feststellen. Es schien sich also um eine relativ gleichmässige systolische Drucksteigerung zu handeln.

Bei der Betrachtung der Herzfrequenz (s. Tabelle V) fanden wir folgende Veränderungen. Es kam unter 0,1 gamma Adrenalin zu einer Frequenzzunahme von 7/min., die mit einem $P < 0,01$ (Nr. 14) signifikant wurde. Bei der 1. Belastung mit 0,2 gamma betrug die Frequenzzunahme 13 pro min. Dieser Wert wurde mit einem $P < 0,001$ (Nr. 15) ebenfalls deutlich signifikant. Bei der 2. Belastung mit 0,2 gamma fanden wir nur noch eine Steigerung von 4/min. Es trat also hier durchschnittlich gesehen praktisch keine Frequenzsteigerung mehr auf. Wir haben aber bei der Beschreibung der Abbildung I schon darauf hingewiesen, dass es unter der 2. Belastung mit 0,2 gamma zunächst zu einem deutlichen Frequenzabfall kam, und dass die Frequenz erst im weiteren Verlauf wieder auf Werte anstieg, die denen der 1. Belastung mit 0,2 gamma entsprachen. Bei eingehender Betrachtung der einzelnen Versuchsverläufe fanden wir dies Verhalten in den meisten Fällen bestätigt, wobei es teilweise noch viel deutlicher ausgeprägt war.

Zusammenfassend lässt sich über die Auswirkungen der Adrenalinbelastung bei kreislaufgesunden Personen folgendes feststellen. Es kommt zu einer deutlich signifikanten, von der Höhe der verabreichten Adrenalinmenge abhängigen, systolischen Blutdrucksteigerung. Der diastolische Druck sinkt unter den ersten beiden Belastungsstufen ebenfalls signifikant, aber nicht so stark dosisabhängig, ab und bleibt bei der 3. Belastungsstufe unverändert. Während der arterielle Mitteldruck bei der

Belastung mit 0,1 gamma unverändert bleibt, steigt er unter den Belastungen mit 0,2 gamma deutlich und signifikant an, wobei wir den grössten Anstieg bei der 2. Belastung mit 0,2 gamma finden. Die Amplituden werden unter der Adrenalinbelastung signifikant grösser. Entsprechend der systolischen und diastolischen Blutdruckveränderungen sehen wir die grösste Zunahme bei der 1. Belastung mit 0,2 gamma. Es findet sich bei den ersten beiden Belastungsstufen entsprechend der verabreichten Adrenalinmenge eine signifikante Frequenzbeschleunigung. Am Anfang der 2. Belastung mit 0,2 gamma kommt es sehr häufig zu einem Frequenzabfall und erst gegen Ende zu einer deutlichen Frequenzsteigerung.

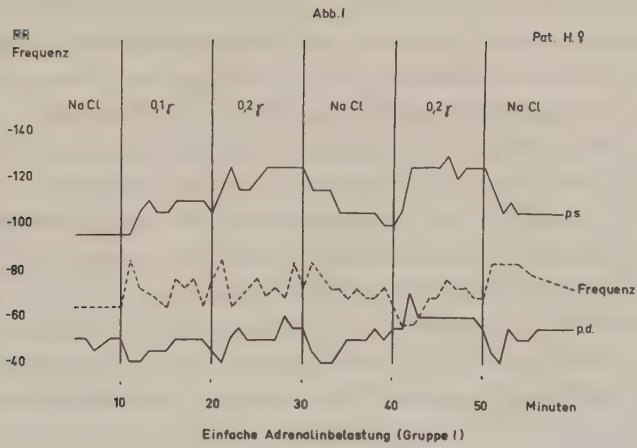


Abbildung I

2. Einwirkung von Prednison auf die Adrenalinbelastung. (Gruppe II)

Wie bereits in der Methodik erwähnt wurde, handelte es sich bei dieser Gruppe um 8 Fälle unserer Kontrollpersonen, denen wir nach dem Kontrollversuch Prednison gaben. Dazu ist zu bemerken, dass bei Durchsicht dieser 8 Fälle eine Versuchsperson in ihren Ergebnissen so stark von den übrigen abwich, dass wir uns entschlossen, nachdem ein weiterer Kontrollversuch nach 2 Monaten weitgehend normal ausfiel, diesen Fall aus der Gruppe herauszunehmen. Wir konnten daher nur noch 7 Fälle vergleichen, wobei es sich um 4 Studenten und 3 bettlägerige Patienten handelte. Die Abbildungen II und III zeigen als Beispiel den Verlauf einer Adrenalinbelastung vor und unter Prednison. Beim Vergleich beider Abbildungen fällt auf, dass der systolische Druck unter Prednison bei den Belastungen mit 0,2 gamma etwas stärker anstieg. Der diastolische Druck verhielt sich in beiden Versuchen im wesentlichen gleichsinnig. Die Frequenz war in beiden Fällen nicht stark beschleunigt, zeigte aber hier unter Prednison den schon mehrfach beschriebenen Frequenzabfall am Anfang der 2. Belastung mit 0,2 gamma.

Die Ergebnisse der 7 Kontrollversuche vor der Prednisonmedikation zeigten keine Abweichungen vom Gesamtkollektiv (Gruppe I). (s. Tabellen I - V) Beim Vergleich der Kontrollversuche mit den Versuchen unter Prednison fanden wir zunächst bezüglich des Blutdrucks folgende Übereinstimmungen bzw. Unterschiede. Der systolische Blutdruck (s. Tabelle I) zeigte bei der Belastung mit 0,1 gamma Adrenalin in beiden Versuchen ein gleichsinniges Verhalten. Wir fanden eine Steigerung von 6,3% unter Prednison und eine Steigerung von 7,7% beim Kontrollversuch. Bei den Belastungen mit 0,2 gamma fiel unter Prednison ein stärkerer Anstieg des systolischen Blutdrucks auf. Die Werte betrugen unter Prednison 20,7% bzw. 19,7% gegenüber 16,1% bzw. 15,9% beim Kontrollver-

such. Allerdings liess sich eine Signifikanz dieser Unterschiede wegen der starken Streubreite der Werte unter Prednison nicht beweisen. Eine so starke Streuung hatten wir aber in keiner unserer anderen Versuchsgruppen gefunden. Dabei fiel auf, dass die Ergebnisse der bettlägerigen Patienten ganz wesentlich von denen der Studenten abwichen. Aus diesem Grund stellten wir nun für die 1. Belastung mit 0,2 gamma Patienten und Studenten gegenüber. Wir fanden dabei, dass die bettlägerigen Patienten unter Prednison mit 27,0% gegenüber 16,3% beim Kontrollversuch einen deutlich stärkeren systolischen Druckanstieg zeigten. Diesen Unterschied konnten wir auch mit einem $P < 0,05$ (Nr. 16) signifikant beweisen. Bei unseren Studenten fanden wir für beide Versuche eine Steigerung von 16,0%, also überhaupt keinen Unterschied. Der diastolische Druck (s. Tabelle I) verhielt sich bei den Versuchen unter Prednison gegenüber den Kontrollversuchen praktisch unverändert. Er sank bei der Belastung mit 0,1 gamma unter Prednison um 7,9% und beim Kontrollversuch um 7,1% ab. Auch bei den Belastungen mit 0,2 gamma fanden wir keinen sicheren Unterschied. Bei der 1. Belastung mit 0,2 gamma sank er unter Prednison um 7,1% ab gegenüber 9,8% beim Kontrollversuch. Bei der 2. Belastung mit 0,2 gamma stieg er unter Prednison um 2,3% an, während er beim Kontrollversuch unverändert blieb. Patienten und Studenten unterschieden sich nur insofern, dass bei den bettlägerigen Patienten der diastolische Druck in beiden Versuchen nur gering verändert war, während er bei den Studenten deutlich absank. Einen Unterschied hinsichtlich der Prednisonwirkung sahen wir nicht.

Der arterielle Mitteldruck (s. Tabelle II) war bei der Belastung mit 0,1 gamma sowohl unter Prednison mit einer Zunahme von 1,2%, als auch im Kontrollversuch mit einer Zunahme von 2,4% praktisch unverändert. Bei den Belastungen mit 0,2 gamma schien er unter Prednison stärker anzusteigen. Wir fanden dabei Werte von 11,5%

bzw. 13,7%. Bei den Kontrollversuchen betrug die Steigerung nur 6,4% bzw. 10,2%. Allerdings wurden auch diese Unterschiede nicht signifikant. Bei der getrennten Betrachtung von Patienten und Studenten für die 1. Belastung mit 0,2 gamma fiel dieser Unterschied bei den bettlägerigen Patienten noch stärker auf. Dabei betrug die Steigerung unter Prednison 19,5% gegenüber 9,8% im Kontrollversuch. Aber auch dieser Unterschied wurde nicht signifikant. Bei den Studenten schien die Steigerung des arteriellen Mitteldrucks mit 5,7% unter Prednison und 3,9% beim Kontrollversuch insgesamt geringer. Auch ein sicherer Unterschied zwischen beiden Versuchen war nicht vorhanden.

Hinsichtlich der Veränderungen der Amplitudengrößen (s. Tabelle III) fanden wie bei einem Vergleich beider Versuchsgruppen keine Unterschiede. Unter Prednison betrug die Zunahme der Amplituden entsprechend der 3 Belastungsstufen 33,5%, 59,1% und 38,3%. Bei den Kontrollversuchen fanden wir Vergrößerungen von 28,0%, 61,6% und 41,9%.

Die maximale systolische Blutdrucksteigerung (s. Tabelle IV) betrug bei der Belastung mit 0,1 gamma unter Prednison 9,8%, beim Kontrollversuch 12,2%. Es zeigte sich hierbei also kein wesentlicher Unterschied. Bei den Belastungen mit 0,2 gamma fanden wir unter Prednison eine maximale Steigerung von 28,1% bzw. 26,9%, beim Kontrollversuch dagegen nur 20,2% bzw. 21,3%. Aber auch diesen Unterschied konnten wir nicht signifikant beweisen, da die Werte unter Prednison zu stark streuten. Zeitlich gesehen lagen diese maximalen Blutdruckanstiege in beiden Versuchen ungefähr gleich. Bei der Gegenüberstellung von Patienten und Studenten zeigte sich, dass der maximale Blutdruckanstieg bei den Patienten unter Prednison mit 37,5% scheinbar deutlich höher lag als bei den Kontrollversuchen, wo wir nur eine Steigerung von 21,1% fanden. Wegen der geringen Anzahl von Fällen konnten wir aber auch diesen Unterschied nicht sicher beweisen. Die Studenten zeigten mit 21,1% unter Prednison und 19,6%

beim Kontrollversuch kein unterschiedliches Verhalten. Bei einem Vergleich der Maximalwerte mit den durchschnittlichen systolischen Drucksteigerungen fanden wir sowohl bei der Gesamtbetrachtung als auch bei der getrennten Untersuchung keine grossen Differenzen. Es schien sich also in allen Fällen um relativ gleichmässig verlaufende Drucksteigerungen zu handeln.

Bei dem Vergleich der Frequenzänderungen konnten wir hinsichtlich der Prednisonwirkung keine sicheren Unterschiede feststellen, wie dies aus Tabelle V ersichtlich ist. Bemerkenswert war nur, dass der Frequenzabfall am Anfang der 2. Belastung 0,2 gamma unter Prednison noch viel stärker ausgeprägt war als bei den Kontrollversuchen, so dass unter Prednison durchschnittlich gesehen überhaupt keine Steigerung eintrat, während wir bei den Kontrollversuchen noch eine durchschnittliche Steigerung von 7/min. hatten.

Betrachten wir diese Ergebnisse noch einmal zusammengefasst, so lassen sich hinsichtlich der Prednisonwirkung keine sicheren Unterschiede im Blutdruck- und Frequenzverhalten feststellen. Es scheint zwar bei den Belastungen mit 0,2 gamma Adrenalin unter Prednison zu einem stärkeren systolischen Blutdruckanstieg und zu einem stärkeren Anstieg des arteriellen Mitteldrucks zu kommen, doch lassen sich diese Unterschiede bei unserem Untersuchungsmaterial nicht sicher beweisen. Auffallend ist allerdings, dass sich die bettlägerigen Patienten im allgemeinen anders verhielten als die Studenten, die während der fünftägigen Versuchsdauer ihrer gewohnten Tätigkeit nachgingen.

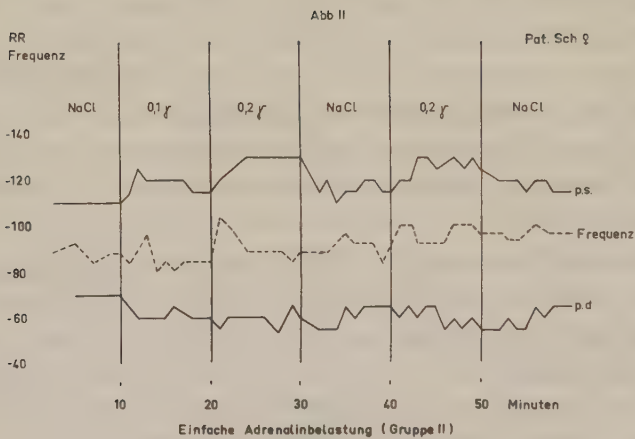


Abbildung II

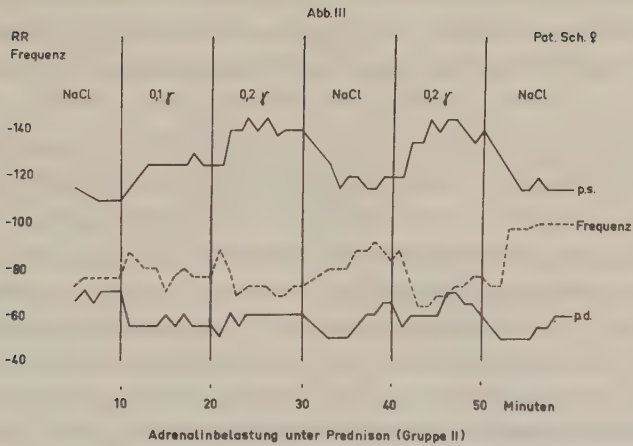


Abbildung III

3. Adrenalinbelastung bei Hepatitis (Gruppe III).

Ein Beispiel einer Adrenalinbelastung bei Hepatitis findet sich auf Abbildung IV. Bei Betrachtung dieser Abbildung fällt auf, dass die systolische Drucksteigerung unter den einzelnen Belastungsstufen deutlich schwächer ausgeprägt war und unregelmässiger verlief als bei unserem Kontrollbeispiel auf Abbildung I. Der diastolische Druck verhielt sich im Vergleich zu dem Kontrollfall unauffällig. Die Frequenz stieg unter allen drei Belastungen an. Wir fanden den auf Abbildung I beschriebenen Frequenzabfall unter der 2. Belastung mit 0,2 gamma nicht. Aber auch hier war der Frequenzverlauf sehr labil.

Das Verhalten des Kollektivs entsprach im allgemeinen den oben beschriebenen Veränderungen. Wenden wir uns zunächst wieder den Veränderungen des Blutdrucks zu. Die systolischen Drucksteigerungen (s. Tabelle I) betrugen bei unseren Hepatitisfällen unter 0,1 gamma Adrenalin 2,9% und bei den Belastungen mit 0,2 gamma 6,4% bzw. 6,3%. Der Vergleich mit den Ergebnissen der Gruppe I zeigte besonders bei den Belastungen mit 0,2 gamma (Gruppe I erreichte hierbei eine Steigerung von 15,5% bzw. 16,3%) einen auffallenden Unterschied, der in beiden Fällen mit einem $P < 0,01$ (Nr. 17 und 18) deutlich signifikant wurde. Der diastolische Druck (s. Tabelle I) sank unter 0,1 gamma Adrenalin um 9,1%, bei den Belastungen mit 0,2 gamma um 10,9% bzw. 5,4% ab. Beim Vergleich mit unseren Kontrollpersonen fanden wir nur bei der 2. Belastung mit 0,2 gamma einen geringen und nicht signifikanten Unterschied. Während der diastolische Druck bei den Hepatikern noch um 5,4% abzusinken schien, blieb er bei den Kontrollfällen unverändert.

Der arterielle Mitteldruck (s. Tabelle II) wies bei den Hepatitisfällen praktisch keine Veränderungen auf. Die Werte lagen entsprechend der 3 Belastungsstufen mit - 1,8%, 0,4% und 1,7% im Bereich der normalen Schwan-

kungsbreite. Der Vergleich mit unseren Kontrollfällen erbrachte auch hier bei den Belastungen mit 0,2 gamma einen deutlichen Unterschied. (Bei den Kontrollfällen stieg der Mitteldruck um 6,1% bzw. 9,8%) Auch dieses unterschiedliche Verhalten wurde bei der 1. Belastung mit einem $P < 0,05$ (Nr. 19) und bei der 2. Belastung mit einem $P < 0,01$ (Nr. 20) signifikant.

Die Adrenalinbelastung rief bei den Hepatitikern eine Vergrößerung der Amplituden (s. Tabelle III) von 22,7% unter 0,1 gamma, von 36,2% bzw. 24,2% bei den Belastungen mit 0,2 gamma hervor. Gegenüber unseren Kontrollfällen waren die Amplituden hier wesentlich kleiner geblieben. Allerdings konnten wir diesen Unterschied nur für die 2. Belastung mit 0,2 gamma mit einem $P < 0,05$ (Nr. 21) signifikant beweisen (45,3% bei den Kontrollfällen, 24,2% bei den Hepatitikern).

Der maximale systolische Blutdruckanstieg (s. Tabelle IV) betrug bei der Belastung mit 0,1 gamma Adrenalin 8,4%, bei den Belastungen mit 0,2 gamma 11,8% bzw. 11,1%. Zeitlich gesehen lagen diese Werte zwischen der 3. und 5. Minute. Bei dem Vergleich mit der Gruppe I fiel auch hier wieder auf, dass die Werte der maximalen systolischen Blutdrucksteigerung bei den Hepatitisfällen unter den Belastungen mit 0,2 gamma deutlich unter den Werten der Kontrollgruppe lagen. (Die Kontrollgruppe erreichte eine Steigerung von 18,8% bzw. 21,7%). Diesen Unterschied konnten wir allerdings nur für die 2. Belastung mit 0,2 gamma mit einem $P < 0,01$ (Nr. 22) als deutlich signifikant beweisen. Der Zeitpunkt, an dem diese Maximalwerte erreicht wurden, wich nicht wesentlich von dem der Gruppe I ab. Setzten wir nun die maximale zu der durchschnittlichen systolischen Drucksteigerung in Beziehung, so zeigte sich, dass bei den Hepatitisfällen der Maximalwert beinahe das Doppelte des Durchschnittswertes betrug, während wir bei unseren Kontrollfällen nur eine sehr geringe Differenz gefunden hatten. Es schien sich also bei den Hepatitikern um eine schneller

wieder abklingende Drucksteigerung zu handeln.

Die Veränderungen der Herzfrequenz (s. Tabelle V) waren im allgemeinen unauffällig. Wir fanden bei der Belastung mit 0,1 gamma eine Zunahme von 5 pro Minute, bei den Belastungen mit 0,2 gamma eine Zunahme von 11 bzw. 9 pro Minute. Einen sicheren Unterschied gegenüber unseren Kontrollpersonen konnten wir nicht feststellen. Allerdings fanden wir bei keinem unserer Hepatitispatienten den bei Gruppe I beschriebenen Frequenzabfall am Anfang der 2. Belastung mit 0,2 gamma.

Zusammenfassend können wir bei unseren Adrenalinbelastungen an mit Hepatitis erkrankten Patienten folgendes, von der Norm abweichendes Kreislaufverhalten feststellen: Es kommt unter der Belastung mit Adrenalin, besonders bei den Belastungen mit 0,2 gamma, zu einer insgesamt schwächeren Blutdruckreaktion. Dabei ist sowohl die durchschnittliche als auch die maximale systolische Drucksteigerung signifikant schwächer als normal und die Dauer der systolischen Drucksteigerung anscheinend verkürzt. Es fehlt im Gegensatz zu unseren Kontrollpersonen die Steigerung des arteriellen Mitteldrucks, wobei sich auch dieser Unterschied signifikant beweisen lässt. Die Amplituden sind gegenüber der Norm kleiner, der Unterschied wird bei der 2. Belastung mit 0,2 gamma signifikant.

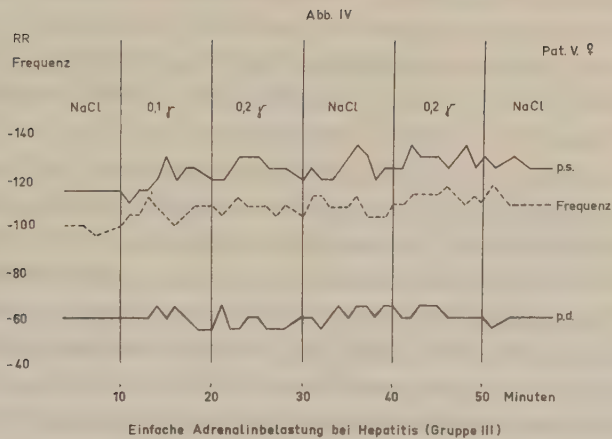


Abbildung IV

4. Einwirkung von Prednison auf die Adrenalinbelastung bei Hepatitis (Gruppe IV).

Abbildung V zeigt das Beispiel einer einfachen Adrenalinbelastung bei Hepatitis, Abbildung VI den entsprechenden Versuch unter Prednison. Der Vergleich dieser beiden Abbildungen zeigt schon deutlich, dass es bei den Belastungen mit 0,2 gamma Adrenalin unter Prednison zu einem stärkeren systolischen Blutdruckanstieg kam. Der diastolische Druck war unter Prednison nur gering verändert, während er beim Kontrollversuch unter allen drei Belastungsstufen deutlich absank. Die Frequenz verlief unter Prednison sehr unregelmässig, aber unter den ersten beiden Belastungsstufen doch deutlich beschleunigt. Bei der 2. Belastung mit 0,2 gamma fanden wir auch hier wieder den schon mehrfach beschriebenen anfänglichen Frequenzabfall. Beim Kontrollversuch hatten wir bei allen drei Belastungsstufen eine Frequenzsteigerung, die aber nicht so deutlich ausgeprägt war. Dabei möchten wir aber noch einmal erwähnen, dass es nur in einem Fall möglich war, den Kontrolltest vor Beginn der Prednisontherapie durchzuführen. Wir konnten daher unsere Versuche unter Prednison nur zu Kontrollwerten in Beziehung setzen, die durchschnittlich 39 Tage nach Krankenhauseinlieferung gewonnen werden konnten. Zu diesem Zeitpunkt hatten sich die Laborwerte, wie schon in der Methodik beschrieben, nahezu normalisiert.

Auch hier zeigte das Verhalten des Kollektivs keine wesentlichen Abweichungen von dem oben beschriebenen Kurvenverlauf. Wir betrachten zunächst wieder die Veränderungen des Blutdruckes. Die systolische Blutdrucksteigerung (s. Tabelle I) betrug bei den Kontrollversuchen unter 0,1 gamma Adrenalin 3,5% und bei den Belastungen mit 0,2 gamma 12,3% bzw. 14,4%. Unter Prednison fanden wir eine Steigerung von 5% bei der Belastung mit 0,1 gamma und eine Steigerung von 19,2% bzw. 22,2%

bei den Belastungen mit 0,2 gamma. Ein Vergleich beider Versuche zeigte einen deutlichen Unterschied bei den Belastungen mit 0,2 gamma, den wir allerdings nur für die 1. Belastung 0,2 gamma mit einem $P < 0,05$ (Nr. 23) signifikant beweisen konnten. Der diastolische Druck sank bei den Kontrollversuchen unter 0,1 gamma um 11,6%, unter 0,2 gamma um 12,2% bzw. 2,4% ab (s. Tabelle I). Unter Prednison zeigte er ein etwas anderes Verhalten. Bei der Belastung mit 0,1 gamma sank er nur um 6,9% und bei der 1. Belastung 0,2 gamma nur 4,1% ab. Bei der 2. Belastung 0,2 gamma stieg er sogar um 4,9% an. Es schien also unter Prednison zu einer schwächeren diastolischen Reaktion zu kommen. Wir konnten diesen Unterschied aber nicht signifikant beweisen.

Der arterielle Mitteldruck (s. Tabelle II) sank bei den Kontrollversuchen unter 0,1 gamma um 2,6% ab und stieg bei den Belastungen mit 0,2 gamma um 3,5% bzw. 8,4% an. Unter Prednison blieb er bei der Belastung mit 0,1 gamma praktisch unverändert, stieg aber mit 11,8% bzw. 16,2% unter den Belastungen mit 0,2 gamma deutlich an. Es kam also unter Prednison bei beiden Belastungen 0,2 gamma zu einem stärkeren Anstieg des arteriellen Mitteldrucks. Wir konnten dies aber nur für die 1. Belastung mit einem $P < 0,05$ (Nr. 24) signifikant beweisen.

Die Vergrößerung der Amplituden (s. Tabelle III) betrug bei den Kontrollversuchen unter 0,1 gamma 26,1%, bei den Belastungen mit 0,2 gamma 46,6% bzw. 34,7%. Unter Prednison fanden wir ähnliche Werte. Die Amplituden wurden bei der Belastung mit 0,1 gamma um 21,3%, und bei den Belastungen mit 0,2 gamma um 51,0% bzw. 42,5% grösser. Wir konnten bei einem Vergleich beider Versuche keine wesentlichen Unterschiede feststellen. Die geringe Differenz lag bei der Höhe der Werte wohl im Bereich der normalen Schwankungsbreite.

Die maximale systolische Drucksteigerung (s. Tabelle IV) betrug bei den Kontrollversuchen bei der Belastung mit

0,1 gamma 8,2%, bei den Belastungen mit 0,2 gamma 17,3% bzw. 20,0%. Bei den Versuchen unter Prednison erreichte sie Werte von 9,2% unter 0,1 gamma und 23,5% bzw. 28,7% bei den Belastungen mit 0,2 gamma. Diese Maximalwerte lagen bei beiden Versuchen zwischen der 4. und 5. Minute der jeweiligen Belastungsstufe. Bei den Belastungen mit 0,2 gamma zeigte sich auch hier, dass die unter Prednison erreichten maximalen systolischen Drucksteigerungen wesentlich höher lagen als bei den Kontrollversuchen. Diesen Unterschied konnten wir für beide Belastungen mit einem $P < 0,05$ (Nr. 25 und 26) signifikant beweisen. Bei einem Vergleich dieser Werte mit den entsprechenden Durchschnittswerten konnten wir bei beiden Versuchsgruppen keine wesentlichen Differenzen feststellen. Es handelte sich wohl in beiden Fällen um relativ gleichmässig verlaufende systolische Drucksteigerungen.

Bei den Veränderungen der Herzfrequenz (s. Tabelle V) konnten wir keinen signifikanten Unterschied im Verhalten beider Versuchsgruppen feststellen. Die Frequenzzunahme betrug bei den Kontrollversuchen bei der Belastung mit 0,1 gamma 8 pro min., bei den Belastungen mit 0,2 gamma 15 pro min. bzw. 11 pro min. Unter Prednison sahen wir eine Zunahme von 11 pro min. bei der Belastung mit 0,1 gamma. Bei den Belastungen mit 0,2 gamma fand sich eine Zunahme von 19 pro min. bzw. 4 pro min. Bemerkenswert ist aber, dass wir bei den Versuchen unter Prednison in einem grösseren Teil der Fälle den schon bei Gruppe I beschriebenen Frequenzabfall am Anfang der 2. Belastung 0,2 gamma finden konnten. Bei den Kontrollversuchen sahen wir diese Veränderung in keinem Fall. Betrachten wir unter diesen Gesichtspunkten nochmals unsere Durchschnittswerte, so wird verständlich, warum wir bei den Kontrollversuchen unter den Belastungen mit 0,2 gamma eine Frequenzzunahme von 15 pro min. bzw. 11 pro min. fanden, während die Zunahme unter Prednison bei der 1. Belastung 0,2 gamma noch 19 pro min. betrug und bei der 2. Belastung 0,2 gamma nur noch 4/min.

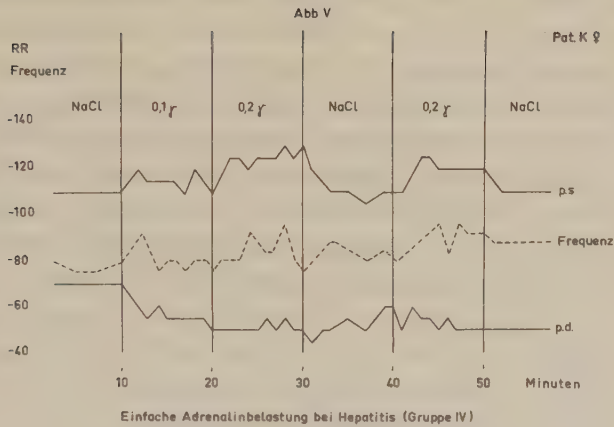


Abbildung V

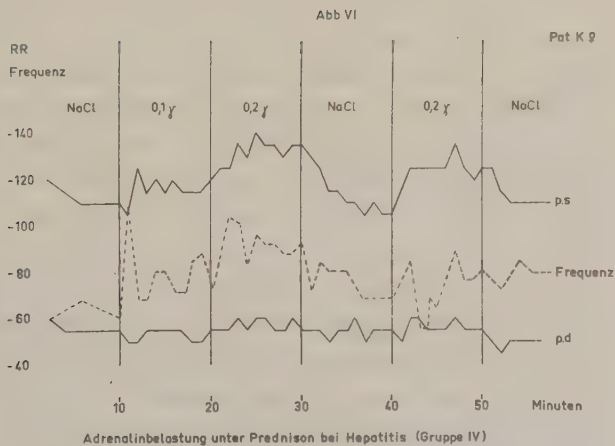


Abbildung VI

Zusammenfassend können wir feststellen, dass Prednison bei einer Adrenalinbelastung an Hepatitiskranken folgende Wirkungen zeigt: Es kommt unter Prednison bei den Belastungen mit 0,2 gamma Adrenalin zu einer signifikant stärkeren systolischen Drucksteigerung im Durchschnitt und auch zu einer signifikant höher liegenden maximalen systolischen Blutdrucksteigerung. Der diastolische Druck scheint weniger stark abzusinken. Der arterielle Mittel- druck steigt deutlich stärker an, wobei wir auch dies signifikant beweisen können. Amplitudengrösse und Herz- frequenz bleiben dabei im wesentlichen unverändert.

DISKUSSION

Wir haben zunächst eine Reihe von Kontrollversuchen an kreislaufgesunden Rekonvaleszenten durchgeführt. Dabei fanden wir in Übereinstimmung mit den RAAB'schen Ergebnissen bei der einfachen Adrenalinbelastung einen deutlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks, ein Absinken des diastolischen Blutdrucks, ein Ansteigen des arteriellen Mitteldrucks und eine Vergrößerung der Blutdruckamplitude. Auch eine Frequenzsteigerung war deutlich vorhanden. Der am Anfang der 2. Belastung mit 0,2 gamma Adrenalin beschriebene Frequenzabfall lässt sich wohl am ehesten als Vaguswirkung erklären (MØLLER (44)), die von den drucksensiblen Zonen im sinus caroticus ausgeht, bedingt durch das im Vergleich zur 1. Belastung schnellere und stärkere Ansteigen des systolischen Druckes.

Bei unseren Adrenalinbelastungen unter Prednison konnten wir zunächst keine sicheren Unterschiede gegenüber dem Normverhalten feststellen. Sowohl das Verhalten des Blutdrucks als auch das der Herzfrequenz schienen unter Prednison unbeeinflusst zu bleiben. Zwar zeigte sich, dass der systolische Blutdruck in einigen Fällen unter Prednison stärker anstieg, doch konnten wir dies im Gesamtergebnis nicht signifikant beweisen. Dabei fiel uns auf, dass wir das stärkere Ansprechen auf Adrenalin immer nur bei bettlägerigen Patienten fanden, während wir bei den Studenten, die wir untersuchten, überhaupt keine Unterschiede sahen. Nun weiss man, dass die Nebennierenrinde ihre Hormone entsprechend der Erfordernisse, die an den menschlichen Organismus gestellt werden, ausschüttet (45). Demnach ist zu erwarten, dass bei inaktiven bettlägerigen Menschen die Eigenhormonproduktion niedriger ist als bei aktiv arbeitenden. Dies würde bedeuten, dass die gleiche zugeführte Menge Prednison bei den Bettlägerigen relativ höher ist und könnte eine Er-

klärung für die besonders hervortretende pharmakodynamische Wirkung sein. Wir möchten daher festhalten, dass eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit unter Prednison - in entsprechender Dosis - durchaus im Bereich des Möglichen liegt. Damit würde sich das Prednison vom Cortison unterscheiden, bei dem die Adrenalinempfindlichkeit eher abgeschwächt ist (WEISSBECKER und SCHMIDT (66)) und in dieser Wirkung mehr dem Mineralocorticoid DOCA ähneln (SARRE (56), RAAB (49)), zumal es ja auch in seiner therapeutischen Wirkungsweise keine reine Glucocorticoidwirkung aufweist (25).

Kommen wir nun zur ersten Hauptfrage, die wir uns im Rahmen dieser Arbeit gestellt hatten: Ist die Adrenalinempfindlichkeit bei der Hepatitis verändert?

Wir hatten unsere Adrenalinbelastungen, wie schon in der Methodik erwähnt, in den ersten Tagen nach Krankenhauseinlieferung vorgenommen, d. h. im hochakuten Stadium der Hepatitis. An Hand von vergleichenden Untersuchungen mit 16 normal reagierenden Kontrollpersonen konnten wir dabei folgendes zeigen. Der Anstieg des systolischen Blutdrucks unter Adrenalin ist gegenüber der Norm signifikant vermindert, wobei dies sowohl die durchschnittliche als auch die maximale Drucksteigerung betrifft. Der arterielle Mitteldruck bleibt unverändert, während er bei unseren Kontrollpersonen deutlich ansteigt. Auch diesen Unterschied konnten wir signifikant beweisen. Die Amplituden sind gegenüber der Norm signifikant kleiner. Nur hinsichtlich der Frequenzsteigerung fanden wir keine Unterschiede. Es zeigte sich also, dass die Ansprechbarkeit des Herz- und Kreislaufsystems auf Adrenalin bei der Hepatitis deutlich vermindert ist. Auffallend war ebenfalls, dass schon die Ruheblutdruckwerte gegenüber unseren Kontrollpersonen etwas erniedrigt schienen. Dieses würde dem in der Einleitung nach der Literatur geschilderten vagotonen Zustand der Hepatitiker durchaus entsprechen.

Die Wirkung der Gallensäuren hat man früher nahezu ausschliesslich für das Zustandekommen von Bradycardie, Hypotonie und EKG-Veränderungen bei der Hepatitis verantwortlich gemacht. Man hat ihnen eine elektive Vaguswirkung zugeschrieben (ERDMANN und ROHR (15)). Daher wäre es gut denkbar, dass bei einem Überwiegen des Vagotonus das Adrenalin bei der geringen Dosis, mit der wir arbeiteten, in seiner Wirkung abgeschwächt und erst bei höheren Dosen voll zur Wirkung kommt. Denn dass man diesen zentralen Vagotonus durchbrechen kann, haben Versuche von BONDAR (6) gezeigt, der mit Atropin in geeigneter Dosis die Bradycardie bei der Hepatitis beseitigen konnte. Gegen diese Theorie von der Wirkung der Gallensäuren spricht aber, wie vor allem von KALK (34) betont wird, dass gerade bei der Hepatitis mit starker Bilirubinerhöhung nur sehr wenig Gallensäuren im Blut kreisen und das skizzierte Syndrom mit Bradycardie und Hypotonie trotzdem in Erscheinung tritt. Weiterhin konnte BÖDECKER (5) an Hand von vergleichenden Untersuchungen bei Hochdruckkranken zeigen, dass es nur bei Hepatitispatienten zu einem signifikanten Abfall des Blutdrucks kam, während bei Verschlussikteruspatienten sich die Blutdruckwerte im Rahmen der üblichen Schwankungsbreite änderten. Man kann also die Vermehrung der Gallensäuren und den daraus abgeleiteten veränderten Vagustonus nicht allein für die pathologischen Veränderungen verantwortlich machen. Trotzdem darf dieser Einfluss nicht vollkommen ausser acht gelassen werden (KIPPING und FICHTL (36)).

Die immer wieder beschriebenen pathologischen EKG-Veränderungen bei Hepatitispatienten weisen aber noch in eine andere Richtung. REIN (53) fand bei seinen Untersuchungen über die Abhängigkeit des Herz- und Energiestoffwechsels von der Leber, dass nach verhältnismässig kurzer Ausschaltung der Leber aus dem Blutkreislauf Funktionsstörungen des Herzmuskels beobachtet werden

konnten. Dass eine kranke, nicht voll funktionsfähige Leber die Arbeitsweise des Herzmuskels in ähnlicher Weise beeinflussen kann, ist ohne weiteres vorstellbar. Die Art der EKG-Veränderungen, wobei am häufigsten ST-Senkungen (SAUGHVI (57), BÖDECKER (63), KIPPING und FICHTL (36), HORSTERS (33)), aber auch atrio- und intraventrikuläre Leitungsstörungen (SAUGHVI (57), BÖDECKER (63)) beschrieben werden, können für eine Schädigung des Herzmuskels selber sprechen. In diesem Sinne deuten auch KIPPING und FICHTL (36) ihre Ergebnisse. Sie fanden bei Hepatitispatienten eine Erhöhung des Venendruckes und deutliche Veränderungen der Vitalkapazität, des Atemrestvolumens und der apnoischen Pause, die für eine beginnende Herzinsuffizienz sprachen. Über die Ursache des angenommenen Herzmuskelschadens herrscht noch keine Einigkeit, da ein Teil der Forscher sich für eine stoffwechselbedingte Myocardose ausspricht (HEGGLIN (26), SCHENNETTEN (59)), während andere diese Befunde mehr im Sinne einer infektiösen virusbedingten oder toxischen Myocarditis deuten (BUTTENBERG (7), BÖDECKER (63), WUHRMANN (68)). Wie dem auch sei, setzen wir bei der Hepatitis eine Herzmuskelschädigung voraus, so ist zu vermuten, dass eine zusätzliche Belastung, wie sie die Adrenalinbelastung darstellt, nicht in normaler Weise verarbeitet werden kann. Um eine Minutenvolumenerhöhung, die das Adrenalin hervorruft (44), zu erreichen, würde ein solcher Herzmuskel, da er sein Schlagvolumen nicht mehr in gewohnter Weise steigern kann, mit einer stärkeren Frequenzerhöhung antworten. Da wir nun bei unseren Versuchen nur periphere Kreislaufgrößen ausgewertet haben, können wir nur indirekt mittels der Amplitudengrösse einen gewissen Rückschluss auf die Herzarbeit ziehen. Wir fanden zwar bei unseren Hepatitikern unter Adrenalin eine gegenüber der Norm verkleinerte Amplitude, was für ein kleineres Schlagvolumen sprechen könnte, vermissten aber in diesem Zusammenhang eine stärkere Frequenzsteigerung.

Aber noch ein dritter Faktor ist bei der Diskussion unserer Ergebnisse zu berücksichtigen. Die Erregbarkeit des Herzmuskels durch nervöse oder pharmakodynamische Reize nimmt, wie wir wissen, nach Adrenalektomie ab. Auch die peripheren Gefäße reagieren kaum noch auf Reaktionsreize. Dies ist weniger durch den Ausfall von Markhormonen als durch den der Rindenhormone bedingt. Es ist auch bekannt, dass Corticosteroide die Reflexerregbarkeit des Gefäßsystems steigern. Nun wies schon BEIGLBÖCK (3) auf dem ersten Freiburger Symposion über die Probleme des Hypophysen-Nebennierenrindensystems darauf hin, dass er bei chronischen und auch akuten Lebererkrankungen fassbare, z. T. schwere Veränderungen der Nebennierenrinde gefunden hatte. Auch MARI-NEESCO's (42) pathologisch-anatomische Untersuchungen der Nebenniere bei schweren, mit Ikterus einhergehenden Hepatitiden haben sowohl bei den mikroskopischen als auch bei den makroskopischen Studien schwere degenerative Läsionen, Gefässdurchblutungsstörungen und infiltrative Veränderungen des Nebennierenparenchyms ergeben. DELMEZ und Mitarbeiter (10) bestimmten die Plasmakonzentration sowie die Harnausscheidung der Nebennierenrindenhormone bei Gesunden und bei Leberkranken (Hepatitiden). Dabei zeigte sich, dass die Nebennierenrindenhormone sowohl im Plasma als auch im Harn von Leberkranken vermindert waren. Diese Befunde deuten darauf hin, dass durch schwere Hepatitiden eine leichte relative Nebennierenrindeninsuffizienz entstehen kann. Ob man daraus eine Parallelität zu den Erscheinungen beim ADDISON-KRANKEN ableiten kann, bei dem auf Adrenalin nur eine geringe oder gar keine Blutdrucksteigerung erfolgt, ist sehr schwierig, da die Situation bei den Elektrolytstoffwechselstörungen der Hepatitiker unübersichtlich ist. Aus diesem Grund interessierte uns dann vor allem auch die Frage, inwieweit Prednison auf die verminderte Adrenalinempfindlichkeit bei Hepatitikern Einfluss nimmt.

Wir möchten hier noch einmal betonen, dass wir aus schon in der Methodik angegebenen Gründen die Versuche unter Prednison zu Kontrollversuchen in Beziehung setzen mussten, die zu einem sehr späten Zeitpunkt des Krankheitsverlaufes vorgenommen wurden. Dabei hatte sich die Reaktion des Blutdrucks auf Adrenalin schon wieder nahezu normalisiert. Trotzdem fanden wir beim Vergleich beider Versuche signifikante Unterschiede. Der systolische Blutdruck steigt bei der Adrenalinbelastung unter Prednison deutlich stärker an, auch die maximale systolische Blutdrucksteigerung liegt deutlich höher. Der arterielle Mitteldruck ist im Verlauf der Belastung deutlich gesteigert. Amplitudengrösse und Herzfrequenz dagegen werden durch Prednison nicht beeinflusst. Das unterschiedliche Verhalten tritt noch deutlicher in Erscheinung, wenn wir, was uns der Übersicht halber an dieser Stelle kurz gestattet sei, einen Vergleich mit der Gruppe III (Hepatitiker, die wir im akuten Stadium der Hepatitis mit Adrenalin belastet haben) anstellen. Zum besseren Verständnis haben wir als Beispiel die Werte der systolischen Drucksteigerung graphisch aufgezeichnet (s. Abb. VII). Beim Betrachten dieser Kurve sieht man, dass die Blutdruckreaktion auf Adrenalin im akuten Stadium der Hepatitis stark abgeschwächt ist und sich im weiteren Krankheitsverlauf (4. Woche) langsam wieder den Normalwerten nähert. Die Adrenalinbelastung unter Prednison im akuten Stadium der Hepatitis zeigt im Vergleich hierzu eine deutlich verstärkte Reaktion. Dabei konnten wir, wie oben schon beschrieben, sicher beweisen, dass die Blutdruckreaktion unter Prednison deutlich verstärkt ist gegenüber der Blutdruckreaktion in der 4. Woche. Gleichzeitig konnten wir aber auch die verstärkte Reaktion des durchschnittlichen, so wie des maximalen systolischen Blutdrucks und des arteriellen Mitteldrucks gegenüber der Gruppe III (1. Woche) durch Signifikanzberechnung sichern (Werte s. Tabellen I, II, IV).

Abb. VII

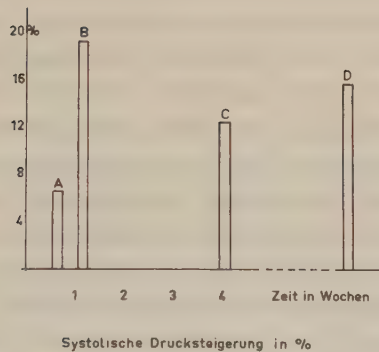


Abb. VII

Säule A : Einfache Adrenalinbelastung bei Hepatitispatienten in der 1. Krankheitswoche.

Säule B : Adrenalinbelastung bei Hepatitispatienten unter Prednison in der 1. Krankheitswoche.

Säule C : Einfache Adrenalinbelastung bei Hepatitispatienten in der 4. Krankheitswoche.

Säule D : Einfache Adrenalinbelastung bei Normalpersonen.

Wie aus der Kurve VII hervorgeht, scheint es sich also nicht nur um eine unter Prednison eingetretene Normalisierung der Adrenalinempfindlichkeit bei Hepatitikern zu handeln, sondern es muss noch zusätzlich eine gegenüber der Norm verstärkte Reaktion eintreten. Betrachten wir die Prednisontherapie als reine Substitutionstherapie, die durch Normalisierung der Elektrolyt- und Stoffwechselerhältnisse eine Normalisierung der Adrenalinempfindlichkeit herbeiführt, so würde dies zur Erklärung unserer Ergebnisse nicht allein genügen. Es muss zusätzlich noch eine pharmakodynamische Wirkung des Prednisons in Betracht gezogen werden. Dabei ist die Möglichkeit einer direkten Wirkung von Prednison auf den Herzmuskel im Sinne einer Verbesserung der Herzarbeit zu diskutieren. Bekannt ist ja, dass durch Adrenalektomie eine Atrophie der Herzmuskelfasern hervorgerufen wird, die das Herz in seiner Leistungsfähigkeit reduzieren. Gaben von Nebennierenrindenextrakten können die Herzarbeit aber wieder normalisieren (65). Da nach Arbeiten STAUDINGER's (62) die Nebennierenrindenhormone die Phosphorylierungen beeinflussen, müssen sie also auch im Stoffwechsel des Herzens eine Rolle spielen. HOFFMANN und EMMRICH (29) fanden unter Prednison eine Verlängerung der Austreibungszeit, eine Verkürzung der Anspannungszeit, eine Schlagvolumenerhöhung und eine Herabsetzung der Herzfrequenz, also eine Verbesserung der Herzarbeit. Auch die Therapieerfolge FIEGEL's (17) an koronarinsuffizienten Herzen lassen sich in diesem Sinne deuten. Unter Prednison kam es nach einer Woche zu einer langsamen Hebung der Kammerehdteile. Von anderen Autoren wurde ebenfalls häufig ein dem Digitalis ähnlicher Effekt von Prednison beschrieben und im oben diskutierten Sinne gedeutet (18, 21, 35, 39). Für die Annahme einer Stoffwechselsteigerung im Herzmuskel durch Prednison können ausserdem die Untersuchungen NOVY's und Mitarbeiter (47) sprechen.

Nicht zuletzt ist auch an einen Einfluss des Prednisons auf den Gefässtonus zu denken. Aus Untersuchungen von FRITZ und LEVIN (20), RAMEY und Mitarbeitern (52) sowie MANCHESTER (41) ergibt sich, dass eine ausreichende Bildung von Nebennierenrindenhormonen Voraussetzung für die Wirkung von Adrenalin und Nor-Adrenalin am Kreislauf ist. Bei adrenalektomierten Tieren kann das Kreislaufversagen durch die Gabe von Markhormonen nicht ausreichend beherrscht werden. Eine Normalisierung tritt unter anderem erst nach Zugabe von Glucocorticoiden ein. Man nimmt an, dass die Steroidhormone die kontraktile Elemente der Blutgefäße für pressorisch wirksame Substanzen sensibilisieren (65). Ob es sich dabei um eine direkte oder indirekte, über die Normalisierung der Elektrolytverhältnisse gehende Wirkung handelt, ist noch nicht sicher entschieden. Für eine Änderung der Gefässaktivität gegenüber vasoaktiven Reizen unter dem Einfluss der Corticosteroide sprechen auch die Untersuchungen von HEINTZ und KRAUS (28) über die Blutdrucksteigerung bei hypophysektomierten Ratten mit experimenteller Nephritis. Dabei zeigte sich bei den hypophysektomierten und auch bei adrenalektomierten Tieren eine sehr viel geringere Blutdrucksteigerung als bei intakten Kontrolltieren. Einen gewissen Einfluss des Prednisons auf den Gefässtonus kann man in Erwägung ziehen durch die Beobachtung, dass Prednison den Blutdruck gering erhöhen kann (4, 23, 55, 58). Dabei ist besonders auffallend, dass nach hohen Dosen Prednison auch der diastolische Druck ansteigt (31).

Ziehen wir abschliessend die klinische Konsequenz aus unseren Untersuchungen, so lässt sich sagen, dass wir mit dem Prednison bei der Behandlung der Hepatitis ein Medikament in der Hand haben, das nicht nur den Krankheitsverlauf verkürzt, sondern auch sehr frühzeitig die Kreislaufverhältnisse normalisiert. Besonders bei hypotonen Zuständen im Verlauf der Hepatitis wäre eine al-

leinige Zuführung von Sympathicomimetica weniger erfolgversprechend, denn erst in der Kombination mit Prednison zeigt sich ein deutlich blutdrucksteigernder Effekt.

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Arbeit war, etwas über die Adrenalinempfindlichkeit bei Hepatitiskranken und ihre Beeinflussung durch Prednison auszusagen. Dazu wurden insgesamt 32 Personen (16 Kontrollfälle und 16 Hepatitiker) nach der RAAB'schen Methode mit Adrenalin belastet. Es konnte bewiesen werden, dass die Adrenalinempfindlichkeit im akuten Stadium der Hepatitis gegenüber der Norm deutlich abgeschwächt ist und sich im weiteren Verlauf der Erkrankung langsam wieder den Normalwerten nähert. Unter Prednison war die Adrenalinempfindlichkeit der Hepatitiker dagegen deutlich verstärkt. Die Ergebnisse werden diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ASHER : Zit. b. HORSTERS: Z. ges. Inn.
Med. u. Grenzg. 19/20, 826 (1953)
2. BAER u. Mitarb. : Helvet. med. acta 23, 561 (1956)
3. BEIGLBÖCK : Wien. klin. Wschr. 262 (1941)
4. BOCK : Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 62
288 (1956)
5. BÖDECKER : Z. Inn. Med. 11, 939 (1956)
6. BONDAR : Ter. Arch. 24, H. 6, 65 (1952)
7. BUTTENBERG : Z. Inn. Med. 12, 994 (1957)
8. CHRISTIANSEN : Acta med. scand. (Stockh.) 142,
WARBURG Suppl. 266, 349 (1952)
9. COLBERT u. Mit- : N. England J. Med. 245 (1951)
arb.
10. DELMEZ u. Mitarb.: Ann. D-Endocrin. 18, 47 (1957)
11. DROBNIC : Fol. clin. internac. 7, 204 (1957)
12. DUCCI : Gastro-enterol. 21, 357 (1952)
KATZ
13. EPPINGER : Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 50,
264 (1938)
14. EPPINGER : Ergeb. Inn. Med. u. Ki. 1, 107
(1908)
15. ERDMANN : Arch. exper. Path. u. Pharmakol.
ROHR 222, 208 (1954)
16. FROSHAM : Zit. b. RINNER: Bull. John Hopkins
Thorn Hosp. 98, 445 (1956)
17. FIEGEL : Münch. Med. Wschr. 46, 1769 (1958)
18. FLEISCHHACKER : Wien. klin. Wschr. 68, 989 (1956)
19. FONSECA : Hospital, Rio de Janeiro 41, 251
(1952)
20. FRITZ : ref. J. Amer. med. Ass. 2, 158
LEVIN (1957)
21. GREEFF : Dtsch. Med. Wschr. 81, 17, 666
(1956)
22. GJORUP : Ugeskr. Laag. 471 (1958)
THAYSEN

23. GOOD u. Mitarb. : Pediatrics (U.S.A.) 19, 95, 272
(1957)
24. GUAGLIANO : Gazz. int. Med. Chir. 62, 3179
STOPPANI (1957)
25. HEGGLIN : Differentialdiagnose Inn. Krankh.
Stuttgart 1960, S. 859
26. HEGGLIN : Die Klinik der energetisch-dyn.
Herzinsuff. Basel 1947
27. HEILMEYER u. Mit-: Dtsch. Med. Wschr. 992 (1955)
arb.
28. HEINTZ : 1. Freiburger Symp. über Probleme
KRAUS des Hypophysen-Nebennierenrinden-
systems. Berlin 1952
29. HOFFMANN : Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.
EMMRICH 25, 108 (1959)
30. HOFFMANN : Persönliche Mitteilung
31. HOFFMANN : noch unveröffentlicht
BAUER
32. HORSTERS : Z. Ges. Inn. Med. u. Grenzgeb.
19/20, 862 (1959)
33. HORSTERS : Z. Inn. Med. 8, 862 (1953)
34. KALK : Zit. n. HOCHREIN u. SCHLEICHER:
Lehrb. Herz- u. Kreislaufferkran-
kungen Bd. 2, 1785
35. KELLING : Ther. d. Gegenwart 97, 3, 81
FIEGEL (1958)
36. KIPPING : Dtsch. Arch. Klin. Med. 198, 570,
FICHTEL (1951)
37. v. KÜGELGEN : Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.
RICK 25, 112 (1959)
KOCH
38. LICHTLEN : Acta endocrinol. (Københ.) 27, 1,
(1958)
39. LINDER : Wien. Klin. Wschr. 68, 516 (1956)
STOKLSKA
40. LINDNER : Münch. Med. Wschr. 35, 1271 (1958)

41. MANCHESTER : Circulation 12, 745 (1955)
42. MARINESCO : Bull. Acad. Nat. Méd. (Paris)
Sér. 3, 142, 16 (1958)
43. MEIER : Zit. n. HOCHREIN: Herzkrankheiten
Bd. 2, 264 (1949)
44. MØLLER : Pharmakologie, Basel 1953, S. 356
45. MØLLER : Pharmakologie, Basel 1953, S. 544
46. MUTH : Dtsch. Med. Journ. 4, 162 (1953)
47. NOVY u. Mitarb. : Arzneimittelforsch. 2, 126 (1961)
48. PINOTTI : Zit. b. HORSTERS: Z. Ges. Inn. Med.
RONCATO u. Grenzgeb. 19/20, 862 (1953)
BASSINI
49. RAAB : Amer. Heart. J. 24, 365 (1942) u.
Medizinische 12, 500 (1959)
50. RAAB : J. Clin. Invest. 29, 1397/II (1950)
51. RAHM : Medizinische 7, 301 (1959)
52. RAMEY u. Mitarb. : ref. J. Amer. med. Ass. 2, 158
(1957)
53. REIN : Naturwissensch. 36, 233 (1949)
54. RIFKIN u. Mitarb.: Arch. Int. Med. Chicago 89, 32
(1952)
55. ROBECCHIA u. Mit-: Rev. rheumat. (Fr.) 22, 406 (1955)
arb.
56. SARRE : Dtsch. Arch. klin. Med. 192, 167
(1944)
57. SAUGHVI : Circulation 16, 88 (1957)
58. SBOROV : Zit. n. DUCCI u. KATZ: Gastroente-
rol. 21, 357 (1952)
59. SCHENNETTEN : Z. Inn. Med. 5, (1950)
60. SEIDEL : Therapiewoche 10, 91 (1959/60)
61. SIEDE : Med. Klinik 51, 2210 (1956)
KLAMP
62. STAUDINGER : Zit. b. PENDL: Probleme des Hypo-
physen-NNR-Systems, Berlin 1952
63. SUCKOW : Z. Ges. Inn. Med. 14, 1, 23, (1959)
BÖDECKER

64. TAUB u. Mitarb. : J. Allergy (U.S.A.) 27, 514 (1956)
65. WEISSBECKER : Klinik d. NNR-Insuffizienz u. ihre
Grundlagen. Stuttgart 1954, S. 49
66. WEISSBECKER : Inauguraldissertation
SCHMIDT M. Schmidt, Freiburg (1955)
67. WILDHIRT : Med. Klinik 52, 17, 735 (1957)
68. WUHRMANN : Schw. Med. Wschr. 80, H. 28, 715
(1950)

A N H A N G

Signifikanzberechnung

Nr.	Mittelwert	t $\frac{P}{N}$	Seite
1	7,3	$P < 0,001$ 7,704 / 15	15
2	15,5	$P < 0,001$ 8,611 / 15	15
3	16,3	$P < 0,001$ 9,153 / 14	15
4	7,5	$P < 0,01$ 3,807 / 15	15
5	10,0	$P < 0,01$ 3,876 / 15	15
6	6,1	$P < 0,01$ 3,608 / 15	15
7	9,8	$P < 0,001$ 4,802 / 14	15
8	31,7	$P < 0,001$ 6,913 / 15	15
9	55,3	$P < 0,001$ 7,315 / 15	15
10	45,3	$P < 0,001$ 7,156 / 14	15
11	11,7	$P < 0,001$ 9,28 / 15	15
12	18,8	$P < 0,001$ 7,652 / 15	16
13	21,7	$P < 0,001$ 8,781 / 14	16
14	7,0	$P < 0,01$ 3,700 / 15	16
15	12,8	$P < 0,001$ 5,009 / 15	16
16	16,3 / 27,0	$P < 0,05$ 2,984 / 6	19
17	6,4 / 15,5	$P < 0,01$ 3,069 / 23	24
18	6,3 / 16,3	$P < 0,01$ 3,849 / 22	24
19	0,4 / 6,1	$P < 0,05$ 2,255 / 23	25
20	1,7 / 9,8	$P < 0,01$ 2,929 / 22	25

21	24,2 / 45,3	$P < 0,05$ 2,303 / 22	25
22	11,1 / 21,7	$P < 0,01$ 3,087 / 22	25
23	6,9	$P < 0,05$ 3,108 / 8	29
24	8,4	$P < 0,05$ 2,616 / 8	29
25	6,2	$P < 0,05$ 2,829 / 8	30
26	8,7	$P < 0,05$ 2,292 / 6	30

Nr.: laufende Nummer

P : Überschreitungswahrscheinlichkeit

t : Faktor (Student)

N : Zahl der Versuche

TABELLE I

	0,1 gamma				0,2 gamma				0,2 gamma			
	syst.		diast.		syst.		diast.		syst.		diast.	
	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D
I	+7,3		-7,5		+15,5		-10,0		+16,3		-0,4	
II	+7,7	+6,3	-7,2	-7,9	+16,1	+20,7	-9,8	-7,1	+15,9	+19,7	-0,6	+2,3
III	+2,9		-9,1		+ 6,4		-10,9		+ 6,3		-5,4	
IV	+3,5	+5,0	-11,6	-6,9	+12,3	+19,2	-12,2	-4,1	+14,4	+22,2	-2,4	+4,9

Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks in % vom Ausgangswert

K : Einfache Adrenalinbelastung

D : Adrenalinbelastung unter Desortin (Prednison)

I - IV : Gruppe I - IV

TABELLE II

	0,1 gamma		0,2 gamma		0,2 gamma	
	K	D	K	D	K	D
I	+ 2,0		+ 6,1		+ 9,8	
II	+ 2,4	+ 1,2	+ 6,4	+ 11,5	+ 10,2	+ 13,7
III	- 1,8		+ 0,4		+ 1,7	
IV	- 2,6	+ 1,1	+ 3,5	+ 11,8	+ 8,4	+ 16,2

Veränderungen des arteriellen Mitteldrucks in
% vom Ausgangswert.

K: Einfache Adrenalinbelastung

D: Adrenalinbelastung unter Decortin (Prednison)

I - IV: Gruppe I - IV

TABELLE III

	0,1 gamma		0,2 gamma		0,2 gamma	
	K	D	K	D	K	D
I	+ 31,7		+ 55,3		+ 45,3	
II	+ 33,5	+ 28,0	+ 59,1	+ 61,6	+ 38,2	+ 41,9
III	+ 22,7		+ 36,2		+ 24,2	
IV	+ 26,1	+ 21,3	+ 46,6	+ 51,0	+ 34,7	+ 42,5

Amplitudenveränderungen in % vom Ausgangswert

K: Einfache Adrenalinbelastung

D: Adrenalinbelastung unter Decortin (Prednison)

I - IV: Gruppe I - IV

TABELLE IV

	0,1 gamma				0,2 gamma				0,2 gamma			
	max.		min.		max.		min.		max.		min.	
	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D
I	+11,7		3,0		+18,8		4,8		+21,7		3,9	
II	+12,2	+9,8	3,7	4,4	+20,2	+28,1	5,4	4,9	+21,3	+26,9	4,0	4,7
III	+ 8,4		2,5		+11,8		5,3		+11,1		2,8	
IV	+8,2	+9,2	4,0	5,3	+17,3	+23,5	4,3	4,5	+20,0	+28,7	3,5	5,0

Höhe und Zeitpunkt des maximalen systolischen Blutdruckanstieges

max.: Maximaler syst. Blutdruckanstieg in % vom Ausgangswert

min.: Minute nach Beginn der jeweiligen Belastungsstufe

K : Einfache Adrenalinbelastung

D : Adrenalinbelastung unter Decortin (Prednison)

I-IV: Gruppe I - IV

TABELLE V

	0,1 gamma		0,2 gamma		0,2 gamma	
	K	D	K	D	K	D
I	+ 7		+ 13		+ 4	
II	+ 10	+ 11	+ 18	+ 17	+ 7	+ 1
III	+ 5		+ 11		+ 9	
IV	+ 8	+ 11	+ 15	+ 19	+ 11	+ 4

Veränderungen der Herzfrequenz in absoluten Werten.

K : Einfache Adrenalinbelastung

D : Adrenalinbelastung unter Decortin (Prednison)

I - IV : Gruppe I - IV

An dieser Stelle möchte ich Herrn Dozent Dr. G. Hoffmann für die Überlassung des Themas und für bei der Anfertigung dieser Arbeit gegebene Anregungen und Ratschläge meinen Dank aussprechen.

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 25. März 1937 als Tochter des Dr. med. Dr. phil. Hellmut Bauer und seiner Frau Grete geb. Bêché in Freiburg geboren. Im Frühjahr 1956 bestand ich am Freiburger Goethe-Gymnasium das Abitur. Mein Medizinstudium begann ich im Sommer 1956 in Freiburg. Im Sommer 1958 legte ich ebenfalls hier das Physikum ab. Nach 2 klinischen Semestern in Freiburg studierte ich im Winter 1959/60 in München. Danach kam ich wieder nach Freiburg zurück und begann mit meiner Doktorarbeit. Im Frühjahr 1962 bestand ich hier mein Staatsexamen und arbeite seit Juli 1962 als Medizinalassistentin an der hiesigen Medizinischen Universitätsklinik.

